

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**  
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e  
Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

**“La quantificazione dell'attività muscolare nel  
Disturbo Comportamentale in sonno REM”**

RELATORE  
Prof. Dario Arnaldi

CANDIDATO  
Simone Ermellino

Anno Accademico 2019-2020

# Indice

1.	<i>Introduzione</i> .....	3
1.1	<i>Disturbo comportamentale in sonno REM (RBD)</i> .....	3
1.2	<i>Cenni di neurofisiologia del sonno e fisiopatologia dell'RBD</i> .....	7
1.3	<i>Diagnosi dell'RBD</i> .....	12
1.4	<i>RBD come marker precoce di sinucleinopatie</i> .....	17
1.5	<i>Etica della comunicazione della diagnosi</i> .....	19
2.	<i>Scopo del lavoro</i> .....	21
3.	<i>Materiali e metodi</i> .....	22
3.1.	<i>Pazienti</i> .....	22
3.2.	<i>VideoPolisonnografia</i> .....	25
4.	<i>Analisi statistica</i> .....	29
5.	<i>Risultati</i> .....	30
6.	<i>Discussione</i> .....	35
7.	<i>Conclusioni</i> .....	38
8.	<i>Bibliografia</i> .....	39

# 1. Introduzione

## 1.1 Disturbo comportamentale in sonno REM (RBD)

Il disturbo comportamentale in sonno REM (REM sleep behaviour disorder, RBD) è una parasonnia del sonno REM caratterizzata da eventi disfunzionali che si manifestano con un'eccessiva attività elettromiografica (EMG), questo porta a comportamenti motori complessi o potenzialmente dannosi per il paziente o per il compagno di letto<sup>1,2</sup>. Si definisce RBD idiopatico (iRBD) quando è l'unica manifestazione neurologica o neuropsichiatrica, in assenza di altri sintomi, in particolare né demenza né parkinsonismo<sup>3</sup>. La prima descrizione dell'RBD nell'uomo risale agli studi di Schenck e dei suoi colleghi risalenti al 1986<sup>2</sup>.

Il sonno REM è una forma di sonno caratterizzata non solo da movimenti rapidi degli occhi (rapide eye movements, REMs), ma anche da una completa inibizione del tono dei muscoli scheletrici; prende anche la denominazione di “sonno paradossale” per le sue caratteristiche elettroencefalografiche molto simili a quelle dello stato di veglia attiva<sup>4</sup>. Una importante differenza del sonno REM, rispetto a quanto accade nello stato di veglia, è che si verifica la scomparsa del tono di quasi tutti i muscoli scheletrici (atonìa) in particolare gli antigravitari; rimangono invece attivi i muscoli che controllano la motilità oculare, degli ossicini dell'orecchio medio ed il diaframma<sup>3</sup>.

La manifestazione clinica di RBD presenta comportamenti motori complessi ed il tentativo di mettere in atto i propri sogni, durante il sonno REM. La perdita della fisiologica atonia muscolare in questa fase del sonno, riscontrabile con PSG è definita “REM sleep without atonia” (RWA)<sup>5</sup>.

Nella pratica, il paziente tenta di mettere in scena l'accaduto del sogno che normalmente ha contenuto spiacevole, violento e pieno d'azione; il paziente al risveglio di norma riporta l'esperienza di essere stato attaccato o inseguito da persone o animali sconosciuti<sup>3</sup>. Questi episodi si verificano nella fase del sonno in cui il REM è più rappresentato: nel terzo finale del periodo di sonno, prevalentemente nella seconda parte della notte<sup>6</sup>, raramente prima che

siano trascorsi 90 minuti dall'addormentamento (normalmente si entra nel primo ciclo di sonno REM dopo questo intervallo di tempo)<sup>5</sup>.

Durante l'RBD, il paziente mette in atto attività motorie polimorfe quali attività elementari delle estremità degli arti inferiori con scatti e sobbalzi, movimenti delle dita isolati e grossolani movimenti del capo<sup>2</sup>. Normalmente sono movimenti rapidi, a 'scatti' e di breve durata; sono movimenti più rapidi di quelli caratteristici della veglia<sup>2</sup>. Quando il paziente riferisce il contenuto dei sogni, al termine di un episodio, risulta coerente con i comportamenti motori e/o verbali osservati; di norma il paziente si sveglia e ritorna vigile rapidamente<sup>3</sup>. I sogni riferiti hanno spesso contenuto molto violento, vivido e possono coinvolgere insetti, persone o animali che tentano di attaccare il paziente: questa situazione è vissuta con forte angoscia, accompagnata da ansia e paura ed evolve in una reazione in sogno del soggetto che, sentendosi fortemente minacciato, reagisce tentando la fuga o di difendersi; raramente è il paziente a dare inizio all'aggressione in sogno<sup>1</sup>. Una ristretta minoranza di pazienti riporta anche sogni dal contenuto divertente e piacevole<sup>1</sup> manifestati in una serie di comportamenti elaborati, ma non violenti, che sono socialmente acquisiti e strettamente legati al contesto culturale in cui il paziente vive<sup>3</sup>.

È importante considerare anche l'attività di vocalizzazione<sup>1</sup> (borbottii e talvolta un parlato chiaro, fino a sonore risate, urla, pianti e imprecazioni<sup>7</sup>), che si manifesta parallelamente all'attività motoria, anche se con una minore frequenza. Durante gli episodi di RBD il parlato è solitamente fluente<sup>8</sup>, accompagnato da gesti appropriati delle mani e generalmente presenta corretta prosodia e sintassi<sup>8</sup>.

Per quanto riguarda le lesioni fisiche che il paziente può riportare durante gli episodi, va sottolineato che, a differenza di altre parasonnie come il sonnambulismo (parasonnia NREM), il soggetto con RBD raramente si alza e cammina e generalmente mantiene gli occhi chiusi. Questo limita il rischio di gravi danni fisici, ma resta elevato il pericolo di lesioni fisiche per il paziente stesso e per l'eventuale compagno di letto<sup>9-11</sup>: spesso le lesioni

riportate (che necessitano di cure mediche) sono la ragione principale per cui il paziente giunge all'attenzione clinica. Sono frequenti escoriazioni ecchimosi e contusioni<sup>1,3</sup>.

L'RBD è la parasonnia del sonno REM più frequente e colpisce prevalentemente soggetti di sesso maschile<sup>12</sup>. La prevalenza dell'RBD idiopatico è circa dell'1% nei soggetti oltre i 60 anni<sup>13-15</sup>, anche se questo valore di prevalenza va considerato tenendo conto che è probabile che molti pazienti non si presentino all'attenzione del medico e non rientrino nelle statistiche<sup>16</sup>.

Esistono prevalentemente due forme di RBD:

- L'RBD "idiopatico" (iRBD)<sup>17</sup> ovvero la presenza di un disturbo del sonno isolato, senza la presenza di segni clinici di malattie neurologiche
- L'RBD "sintomatico" quando è associato a cause sottostanti certe, come malattie autoimmuni, infiammatorie, lesioni cerebrali o l'uso di farmaci antidepressivi<sup>11,18-29</sup>

Va tuttavia sottolineato che l'RBD è molto spesso associato a malattia neurodegenerative, in particolare le alfa-sinucleinopatie e che l'iRBD può precedere anche di molti anni tali patologie<sup>3</sup>.

I fattori di rischio per l'RBD sono la bassa scolarità, l'esposizione professionale ai pesticidi, pregressi traumi cranici<sup>30</sup>, il fumo, la cardiopatia ischemica e l'uso di corticosteroidi inalatori<sup>25,31</sup>. Infine, sono stati identificati alcuni geni che possono predisporre allo sviluppo di RBD: SCARB2, MAPT ed una mutazione del gene GBA che codifica per l'enzima glucocerebrosidasi; quest'ultimo enzima è correlato al fenotipo più grave della Malattia di Parkinson (PD) ed ha un'alta incidenza anche nei pazienti con RBD idiopatico<sup>32</sup>.

Per quanto riguarda la terapia si basa, prima di tutto, sulla riduzione e la prevenzione del rischio ambientale: è fondamentale rendere sicura la camera dove il paziente dorme, con la rimozione di oggetti appuntiti, taglienti o potenzialmente pericolosi durante un'interazione non cosciente e con l'utilizzo di protezioni per gli spigoli<sup>6</sup>. Un utile e semplice accorgimento è porre un materasso sul pavimento vicino al letto del paziente<sup>33</sup>. L'utilizzo di farmaci

antidepressivi può indurre o aggravare l'RBD e può essere indicato ridurre o sospendere un'eventuale terapia. Questo porta spesso, ma non sempre, ad un miglioramento delle manifestazioni del disturbo<sup>3,21</sup>. La terapia farmacologica dell'RBD idiopatico è sintomatica e si basa sulla somministrazione di melatonina (3-15 mg prima di coricarsi) e clonazepam (0.5-2 mg prima di coricarsi), da soli o in associazione<sup>3</sup>. L'uso della melatonina è supportato dal più alto livello di evidenza scientifica<sup>3</sup>. Nella tabella 1 è riportata più nel dettaglio la terapia dell'iRBD.

Tabella 1: Terapia del disturbo comportamentale del sonno REM<sup>3</sup>

Drug (dose)	Level of evidence	Benefit	Side effect
Melatonin (3–15 mg)	2: One double-blind placebo-controlled study, small groups (n < 50) <sup>87,88</sup>	82% of positive responders. Reduction of phasic and tonic muscle activity in PSG.	Rare: morning headache, morning sleepiness, hallucinations.
Clonazepam (0.5–2 mg)	4: Open studies, large groups (n > 300) <sup>89–91</sup>	73% with complete control of RBD, 17% with partial control, 10% of nonresponders	In 58% of patients, residual sleepiness, confusion, memory dysfunction, impotence, falls, and sleep apnea.
Zopiclone (3.75–7 mg)	4: Open study, small group (n = 11)	73% of responders when used alone (n = 9) or in combination (n = 2)	Rash (n = 1), nausea (n = 1)
Rivastigmine (4.5–6 mg)	4: Open studies in patients with DLB, small group (n = 10)	100% of responders (little data)	No information
Donepezil (10–15 mg)	4: Open studies in patients with DLB, small group (n = 6)	66% of responders (little data)	No information
Pramipexole (0.5–1.5 mg)	2: One double-blind placebo-controlled study (n = 11) <sup>9,93</sup> 4: Open studies (n = 29)	Open series: 45% of responders Double-blind study in PD: no benefit	Hallucinations and delusions in patients with DLB.

DLB, Lewy body dementia.

## 1.2 Cenni di neurofisiologia del sonno e fisiopatologia dell'RBD

Il sonno è suddiviso in cicli che comprendono stadi NREM e REM<sup>4</sup>. A sua volta la fase NREM può essere suddivisa in tre stadi (N1, N2, N3) dove, da N1 verso N3, si procede verso un crescente grado di profondità del sonno<sup>34</sup>. Durante il sonno è possibile rilevare e monitorare l'attività fisiologica attraverso la registrazione di potenziali elettrici mediante<sup>4</sup>:

- L'elettroencefalografia (EEG) per l'attività elettrica corticale
- L'elettromiografia (EMG) per l'attività muscolare
- L'elettro-oculografia (EOG) per i movimenti oculari

Normalmente, l'uomo si addormenta entrando nel sonno NREM. Questa fase è caratterizzata da variazioni, visibili all'EEG<sup>4</sup>, di rallentamento di frequenza dei ritmi rispetto alla veglia: più il sonno diviene profondo e più le onde all'EEG risulteranno lente ed ampie<sup>34</sup>. Nella figura 1 sono riportati degli esempi di EEG, EMG ed EOG durante le diverse fasi del sonno.

	Attività cerebrale	EEG	Tono muscolare	EMG	Movimenti oculari	EOG
<b>Veglia</b>	Rapida (Alfa - Beta - Gamma)		Presente		Presenti, rapidi	
<b>N1</b>	Scomparsa di alfa Onde theta Punte-vertici (→)		Diminuito		Lenti	
<b>N2</b>	Fusi di sonno (→) Attività lenta delta < 30% del tracciato		Debole		Rari	
<b>N3</b>	Attività lenta delta > 20% del tracciato		Molto debole		Rari	
<b>REM</b>	Rapida (Theta - Alfa Beta - Gamma) Onde a dente di sega (→)		Assente		Presenti, rapidi	

Figura 1: Caratteristiche EEG, EMG ed EOG durante le diverse fasi del sonno

Dopo le fasi NREM il soggetto entra nella fase REM. In questo stadio, l'aspetto dell'EEG appare desincronizzato e molto simile a quello della veglia<sup>4</sup>, come riportato in figura 2.

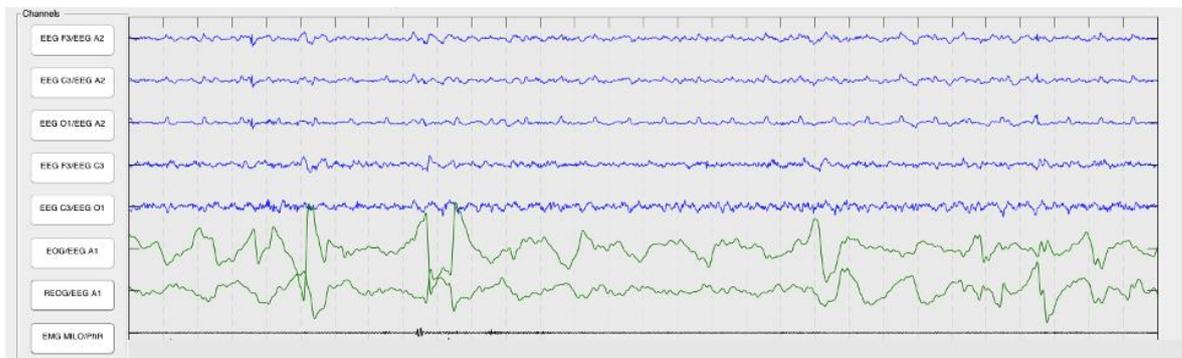


Figura 2: Polisonnografia durante fase REM

Il sonno REM è caratterizzato non solo da movimenti rapidi degli occhi, ma anche da un'inibizione completa del tono dei muscoli scheletrici (atonìa): rimangono attivi solamente i muscoli che controllano i movimenti degli occhi, degli ossicini dell'orecchio medio ed il diaframma<sup>4</sup>. Questa inibizione muscolare avviene perché, durante questa fase del sonno, i centri nervosi che inviano il comando alla muscolatura volontaria ( $\alpha$ -motoneuroni spinali e nuclei motori dei nervi cranici nel tronco encefalico) sono inibiti, a differenza della veglia, da centri nervosi localizzati a livello del tronco encefalico<sup>30</sup>.

Il meccanismo sospetto alla base dell'RBD è una neurodegenerazione a livello del sistema che controlla l'atonìa fisiologicamente presente durante il sonno REM, localizzato a livello pontino e midollare<sup>3</sup>; in figura 3 è riportato lo schema delle strutture coinvolte nel sonno REM fisiologico.

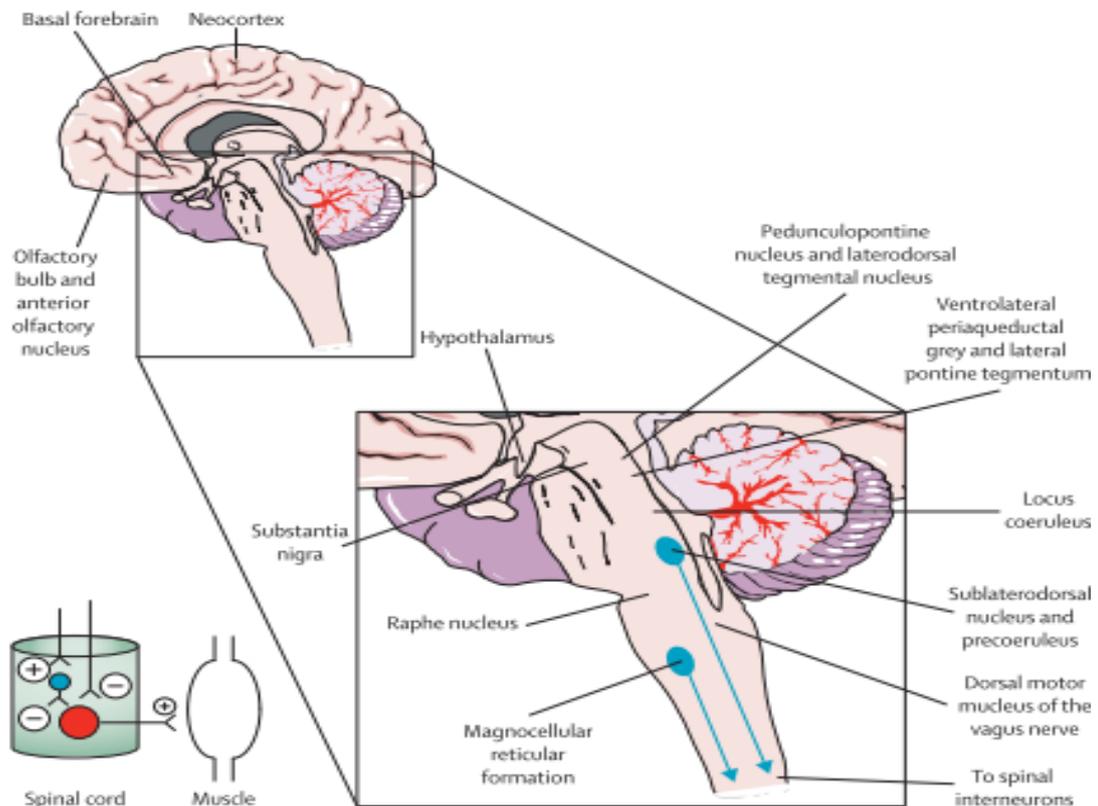


Figura 3: strutture coinvolte nel sonno REM fisiologico. Le regioni REM-off sono il grigio periacqueduttale ventrolaterale e il tegmento pontino laterale. Le regioni REM-on sono i nuclei precoeruleus e sublateralodorsale. Questi ultimi proiettano ad interneuroni spinali e probabilmente sono la via finale comune che promuove l'inibizione dell'attività motoria scheletrica durante il sonno REM. Anche la via indiretta che parte dal nucleo magnocellulare contribuisce alla genesi dell'atonia del sonno REM. L'obiettivo di questo network neuronale è quello di inibire il tono muscolare durante il sonno REM, effetto evidente durante la registrazione elettromiografica in questa fase del sonno<sup>6</sup>

La normale perdita del tono muscolare durante il sonno REM è il risultato di due meccanismi, uno passivo ed uno attivo<sup>35</sup>. Il meccanismo passivo si manifesta con la riduzione di frequenza di scarica dei neuroni serotoninergici del tronco encefalico nei confronti dei nuclei motori dei nervi cranici e dei motoneuroni del midollo spinale, con una conseguente diminuzione della loro eccitabilità<sup>3</sup>. Nella progressione del sonno NREM, il tono muscolare si riduce progressivamente portando all'ipotonia (in questa fase il tono muscolare è ridotto ma non completamente abolito). Il meccanismo attivo è ad opera del nucleo subcoeruleus che invia proiezioni glutammatergiche al nucleo magnocellulare nel bulbo, il quale blocca i motoneuroni spinali attraverso il rilascio di glicina<sup>3</sup>; applicando una stimolazione dei recettori muscarinici con carbacolo si induce un'immediata atonia

muscolare, mentre un blocco degli stessi causa una riduzione della fase REM del sonno e una riduzione dell'atonia correlata al REM<sup>3</sup>.

Per quanto riguarda i farmaci, si è osservato che quelli stimolanti il sistema serotoninergico (es. fluoxetina, venlafaxina e paroxetina) e quelli che bloccano la trasmissione dell'acetilcolina (triciclici come la clomipramina), possono indurre l'RBD e la RWA, probabilmente perché queste molecole impediscono la normale ipotonia associata al sonno (farmaci serotoninergici) o la normale atonia correlata al sonno REM (anticolinergici)<sup>3</sup>. Da queste evidenze si suppone che la fisiopatologia di RBD sia correlata ad un'alterazione del network che sostiene il meccanismo attivo di atonia durante il sonno REM. Infatti, sono stati effettuati studi autoptici su pazienti che presentavano RBD che hanno mostrato la presenza di corpi di Lewy nelle strutture del Tronco Encefalico deputate alla genesi dell'atonia del sonno REM<sup>36-39</sup>. Va considerato anche il ruolo dei gangli della base in caso di RBD. In condizioni fisiologiche svolgono un ruolo di controllo del movimento<sup>40</sup> che viene alterato nei pazienti con grave parkinsonismo. Lo stesso non accade però durante il RBD. Infatti, nei pazienti affetti da PD, durante gli episodi di RBD si possono osservare movimenti rapidi e senza tremore, in netto contrasto con la clinica durante la veglia<sup>41</sup>. Da queste osservazioni è stato ipotizzato che i gangli della base vengano bypassati durante il sonno REM e non possano esercitare la loro influenza (che è alterata in caso di parkinsonismo) sui movimenti dei pazienti<sup>3</sup>.

In figura 4 è mostrata una schematizzazione di questo concetto.

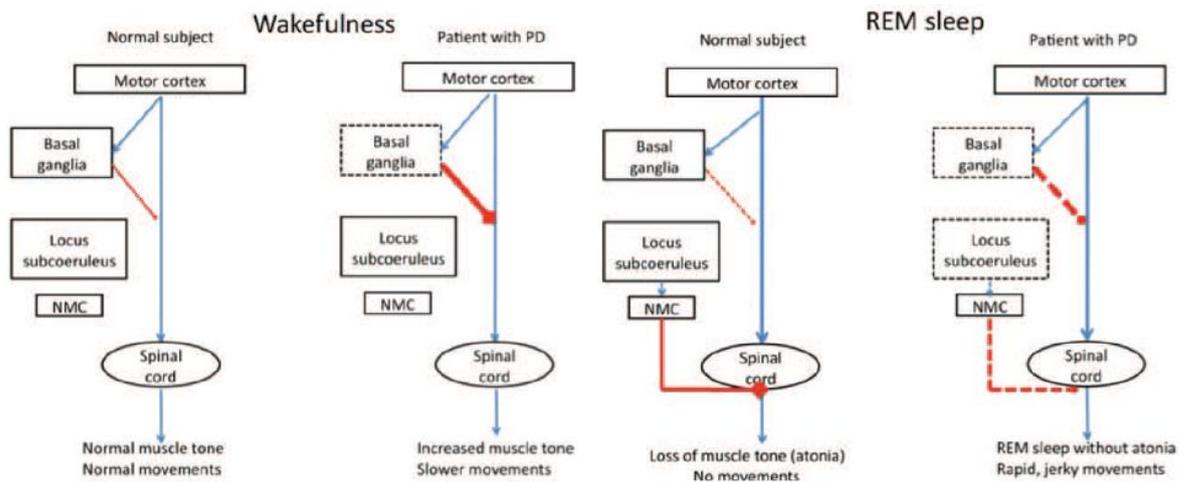


Figura 4: ruolo dei gangli della base in RBD e confronto con soggetto sano<sup>3</sup>.

Recenti studi SPECT hanno confermato questa teoria mostrando l'attivazione di un complesso network cortico-sottocorticale che bypassa i gangli della base<sup>42</sup>. Si è inoltre osservata un'intensa componente emozionale in corso di RBD che suggerisce un'importante attivazione dell'amigdala<sup>43</sup>, anche se allo stato attuale mancano ancora studi specifici su questo argomento.

### 1.3 Diagnosi dell'RBD

La diagnosi di RBD si è evoluta nel tempo, con il fine di diagnosticare la malattia quanto più precocemente possibile e con l'adozione di criteri quantitativi. La video-polisonnografia (PSG) è uno strumento essenziale per la diagnosi di RBD, ed è un criterio indispensabile secondo gli attuali criteri diagnostici della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-3)<sup>44</sup>. Un esempio di PSG in un paziente con RBD è riportato nella figura 5.

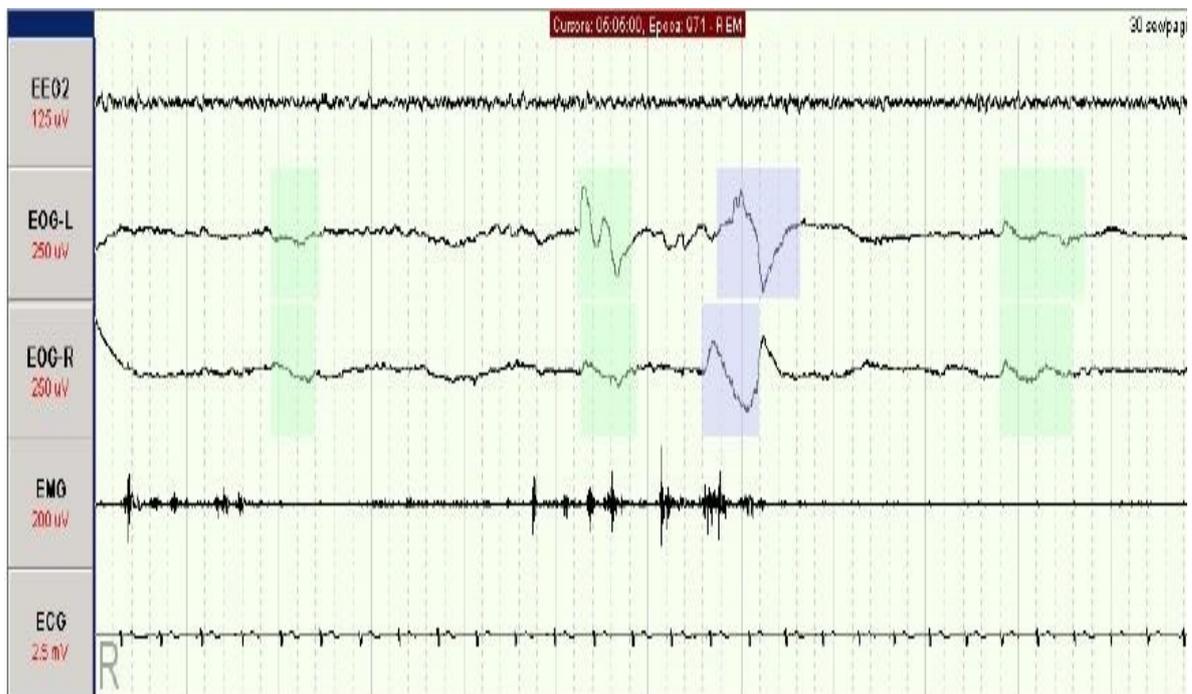


Figura 5: Tracciato polisonnografico di 30 secondi registrato durante sonno REM in un paziente con RBD. L'elettrooculogramma (EOG) mostra rapidi movimenti oculari sotto forma di brusche deflessioni in opposizione di fase; il tracciato elettroencefalografico (EEG) è tipico del sonno REM, con ritmi misti theta e alfa. Il tracciato elettromiografico (EMG) del muscolo mentale, invece che presentarsi totalmente piatto come in condizioni fisiologiche durante l'atonia del sonno REM, mostra un'aumentata attività muscolare.

La sola anamnesi del sonno non è sufficiente per la diagnosi di RBD, perché può portare sia a falsi positivi che mimano un RBD<sup>45,46</sup>, come ad esempio episodi associati ad apnee ostruttive, sia a falsi negativi causati dall'inconsapevolezza del paziente riguardo i propri comportamenti durante il sonno<sup>47</sup> oppure legati alla mancanza di un compagno di letto.

Gli attuali criteri per la diagnosi di RBD, secondo l'American Academy of Sleep Medicine (AASM), sono<sup>5</sup>:

- Ripetuti episodi di vocalizzazione e/o manifestazioni motorie complesse durante il sonno. Tramite la video PSG è possibile registrare ripetuti episodi durante una singola notte.
- Le manifestazioni comportamentali si svolgono durante il sonno REM. Si può avere un reperto tramite PSG, altrimenti si suppone avvengano durante il sonno REM sulla base di testimonianze all'anamnesi che riportano l'azione di sogni da parte del paziente e gli eventuali risconti del compagno di letto.
- Il tracciato polisonnografico mostra assenza di atonia durante il sonno REM (RWA).
- Il disturbo non è meglio giustificato da altre patologie del sonno, patologie mentali, uso di farmaci o abuso di sostanze.

I reperti polisonnografici di RWA caratteristici di RBD sono<sup>5</sup>:

- Presenza di attività muscolare sostenuta (tonica) durante il sonno REM. Durante un'epoca (30 secondi) di sonno REM, si registra un incremento dell'ampiezza della derivazione del muscolo mentale rispetto alla minima ampiezza registrata nel sonno NREM, per almeno il 50% della durata dell'epoca stessa. Un esempio viene riportato in figura 6.

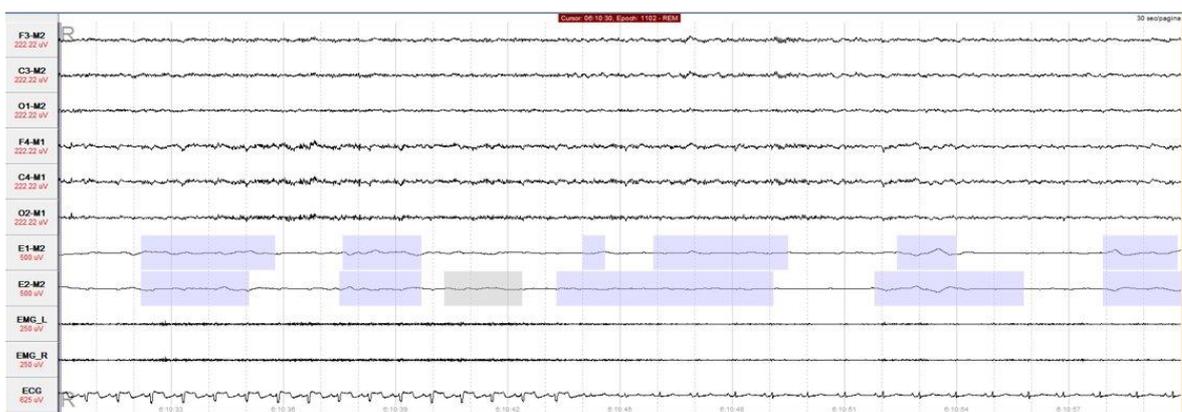


Figura 6: RWA Tonic

- Eccessiva attività muscolare transiente (fasica) durante il sonno REM, per almeno il 50% di un'epoca (almeno 5 mini-epoche da 3 secondi). Un esempio viene riportato in figura 7.

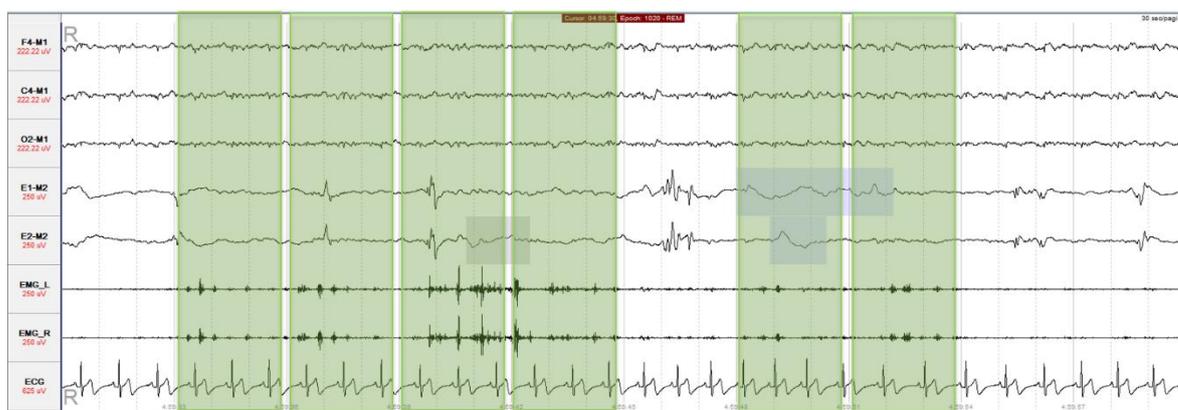


Figura 7: RWA Phasic

Tuttavia, nonostante la registrazione polisonnografica sia requisito fondamentale per porre diagnosi di RBD, con la necessità di registrare una ‘eccessiva attività EMG durante sonno REM’<sup>5</sup>, non sono ancora chiari e condivisi i criteri quantitativi per definire tale attività EMG ‘eccessiva’, né quali muscoli debbano essere indagati per ottenere la più alta accuratezza possibile<sup>48-51</sup>.

In molti centri del sonno è una pratica comune quantificare l’attività EMG utilizzando il solo muscolo mentale. Infatti, esso ha un buon potere discriminante<sup>48-50</sup> utilizzando un cut-off del 30% per l’attività tonica e del 15% per l’attività fasica<sup>49</sup>. Tuttavia, la registrazione EMG utilizzando solo il muscolo mentale è soggetta all’inclusione di artefatti (ad esempio da russamento) e ad epoche di atonia durante comportamenti anomali, tipici di RBD, nelle quali si verifica attività EMG solo negli arti<sup>50,51</sup>. Per questi motivi sono stati indagati muscoli addizionali<sup>51</sup>:

- Il tibiale anteriore ha basso potere discriminante perché spesso mostra movimenti distali benigni non specifici per RBD

- l'attività EMG nei muscoli degli arti superiori, come il flessore superficiale delle dita (FDS) o il bicipite brachiale (BB) ha un alto potere discriminatorio, utilizzando livelli di cut-off rispettivamente del 31.9% e del 21.8%

Inoltre, in questo studio<sup>51</sup> è stato anche inserito un terzo parametro di quantificazione della RWA, e cioè il parametro 'any', che include qualunque epoca che contenga attività tonica e/o fasica, come sopra definito.

Ricercando la combinazione di muscoli più accurati per la diagnosi di RBD, gli autori di questo studio propongono l'utilizzo del parametro 'any' all'EMG del muscolo mentale e del muscolo flessore superficiale delle dita (FDS), con un cut-off del 32%. Questa tipologia di montaggio viene definita SINBAR EMG e ha permesso di ottenere un'area sotto la curva (AUC) di 0.998 dei casi di pazienti con manifestazioni motorie e/o vocali<sup>50</sup>. Tuttavia, questo studio presenta diversi limiti metodologici. Innanzitutto, ha studiato un numero relativamente basso di soggetti (15 iRBD, 15 PD e 30 controlli). Secondo, non è stata fatta un'analisi statistica adeguata a studiare l'effettiva quantificazione più accurata. Infatti, è stata semplicemente scelta la combinazione con il valore di AUC più alto, senza verificare che fosse significativamente superiore rispetto agli altri parametri. Infine, tale dato non è mai stato confermato in altri campioni indipendenti.

L'assenza di un parametro quantitativamente condiviso e robusto per diagnosticare l'RBD è una questione di grande importanza e genera una problematica nella pratica clinica. Infatti, solo i soggetti con elevate quantità di attività EMG nel sonno REM vengono diagnosticati con iRBD, mentre quelli con quantità inferiori, ma che mostrano alcune tipiche manifestazioni di RBD nel sonno REM, potrebbero non essere diagnosticati. Ad esempio, uno studio che utilizzava la quantificazione EMG del solo muscolo mentale<sup>49</sup> ha trovato valori non diagnostici (quindi non "eccessivi") nell'11.8% dei soggetti con diagnosi di iRBD utilizzando la storia clinica. Altri studi hanno anche riscontrato alcune sovrapposizioni nei

valori di attività EMG tra pazienti e controlli<sup>50,52</sup>. Queste osservazioni indicano che ci sono pazienti con un quadro clinico altamente suggestivo di iRBD che tuttavia hanno valori di attività EMG durante il sonno REM non diagnostici secondo i criteri finora proposti<sup>53</sup>.

Un modo per superare queste difficoltà è studiare i pazienti a cui è stata inizialmente diagnosticata l'iRBD e che nel tempo hanno sviluppato una malattia neurodegenerativa definita. Infatti, poiché l'iRBD in quei pazienti era "di per sé" una manifestazione precoce della malattia sottostante, è ragionevole presumere che il loro quadro clinico corrispondesse al "vero" iRBD all'epoca del monitoraggio, indipendentemente dalla quantità di attività EMG rilevata nella video PSG<sup>53</sup>. Questo chiarirebbe quale montaggio EMG in PSG è più adeguato alla diagnosi di iRBD. Pertanto, seguendo questa procedura, il gruppo SINBAR ha suggerito che utilizzare l'FDS in aggiunta al muscolo mentale aumenta la sensibilità diagnostica rispetto al muscolo mentale da solo<sup>53</sup>. Tuttavia, anche in questo caso l'analisi statistica era limitata, sono stati utilizzati cut-off precedentemente definiti dallo stesso gruppo di ricercatori (con il rischio, pertanto, di circolarità del dato), il numero di pazienti era limitato (49 iRBD) ed anche in questo caso non c'è in letteratura nessuna conferma in campioni indipendenti di tale risultato.

## 1.4 RBD come marker precoce di sinucleinopatie

Il disturbo comportamentale del sonno REM non ha ripercussioni solo sulla qualità del sonno e sul rischio di riportare danni fisici per il paziente o per l'eventuale compagno di letto, ma è di grande importanza per la sua associazione con le malattie neurodegenerative, specificamente con le sinucleinopatie (demenza con corpi di Lewy, DLB, malattia di Parkinson, PD, atrofia multi sistemica, MSA)<sup>30</sup>. Questi dati sono stati confermati da uno studio multicentrico internazionale del 2019, dove è stato osservato che il tasso di conversione globale da iRBD a una sindrome neurodegenerativa conclamata è del 6.3% all'anno, con il 73.5% di conversione dopo il follow-up a 12 anni<sup>16</sup>. Da ciò consegue che, nell'1% della popolazione di età superiore ai 60 anni<sup>13,14</sup>, si possa avere una malattia neurodegenerativa ad uno stadio precoce, e questa potrebbe essere facilmente diagnosticabile anche se, ad oggi, spesso non viene individuata<sup>16</sup>. È possibile quindi definire la presenza di iRBD come un fattore predittivo per l'insorgenza di una malattia neurodegenerativa, in particolare una alfa-sinucleinopatia<sup>54</sup>. Considerando l'eccezionale finestra temporale di 5-15 anni (è il tempo che generalmente intercorre tra la diagnosi di iRBD e l'eventuale conversione a sinucleinopatia), è possibile osservare l'evoluzione della patologia ed intervenire, con il trattamento adeguato, prima che si manifestino altri sintomi conclamati<sup>3</sup>.

La diagnosi di iRBD può essere accompagnata da caratteristiche prodromiche di sinucleinopatia, come sintomi soggettivi cognitivi, con o senza evidenza di alterazioni ai test neuropsicologici, deficit motori lievi, iposmia, stipsi ed ipotensione ortostatica<sup>30</sup>. I segni clinici di neurodegenerazione sono specificati nella tabella 2.

Tabella 2: Segni di neurodegenerazione in pazienti con RBD idiopatico vs. controlli<sup>55</sup>.

Signs and symptoms	Putatively altered structure	Results of other tests/biomarkers
<b>Extrapyramidal motricity</b>		
Subtle reduction of motor abilities (motor tests, UPDRS) [10,47] altered voice and face akinesia	Dopaminergic nigro-striatal system	Reduced dopaminergic transmission in PET [11,17] and SPECT imaging [12,14–16,18,21,98]; impaired nigro-cortical connectivity in fMRI [32]; abnormal white matter in right <i>substantia nigra</i> using DTI MRI [8]; abnormal transcranial sonography of <i>substantia nigra</i> [19–21]
Subtle posture and gait changes [99]	Brainstem cholinergic system	Reduced midbrain gray matter [9], but same number of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in brains of DLB patients with and without RBD [23]
<b>Cognition</b>		
Impaired cognitive tests [35,36]; mild cognitive impairment [39,40]	Cortex, thalamus, temporal and frontal lobes; cholinergic system	Reduced EEG activation in spectral analysis [28,42]; impaired brain glucose metabolism in PET imaging [30,31]; reduced cortical thickness in corticometry [33]; microstructural changes in the anterior thalamic radiation and temporal lobe [8]; reduced amount of acetylcholinesterase in posterior cortex in PET imaging in PD with RBD [22]; increased gray matter density and glucose utilization in hippocampus [9]
<b>Sleep</b>		
Imperfect abolition of muscle tone during REM sleep (the hallmark of RBD)	Subcoeruleus nucleus in the pons	Reduced gray matter in pons using VBM imaging [9], and white matter on DTI [8]; reduced signal in the coeruleus/subcoeruleus complex on neuromelanin MRI [10]. Severe neuronal loss and Lewy pathology in the coeruleus/subcoeruleus complex [7,23]
Excessive daytime sleepiness [65]	Arousal systems	Altered DTI in the fornix in MRI [8]; neuronal loss and Lewy pathology in the raphe nucleus, hypothalamus, nucleus basalis of Meynert and coeruleus/subcoeruleus complex [7]
<b>Olfaction</b>		
Hyposmia [10,16,47,50]	Olfactory bulb	Abnormal white matter in olfactory regions on DTI [8]; severe Lewy pathology in the olfactory bulb [7]
<b>Color vision</b>		
Reduced color vision [16,47,50]	Dopaminergic retinal neurons; visual/associative cortex	Changes in right visual stream in DTI in MRI [8]
<b>Autonomic function</b>		
Reduced heart rate variability [43,44]	Dorsal motor nucleus vagal nerve (cholinergic)	Severe neuronal loss and Lewy pathology in the dorsal motor nucleus vagal nerve [7]
Orthostatic hypotension [10,47]	Peripheral noradrenergic nerves	Cardiac scintigraphic imaging [27]
Constipation [47,48]	Enteric nervous system (cholinergic)	Phosphorylated alpha-synuclein positive neuritis in some colonic biopsies [24]
Erectile dysfunction [47,48]	Intermediolateral cell columns, hypothalamus dopaminergic output	Moderate neuron loss and Lewy pathology in the intermediolateral cell columns [7] Reduced dopaminergic transmission from the <i>substantia nigra</i>
Urinary dysfunction [47,48]	Substantia nigra and ventral tegmentum area dopamine neurons, dorsal vagal motor nucleus, intermediolateral cell columns	Moderate neuron loss and Lewy pathology in the intermediolateral cell columns [7] Reduced dopaminergic transmission from the <i>substantia nigra</i> ; severe neuronal loss and Lewy pathology in the dorsal motor nucleus vagal nerve (cholinergic) [7]
<b>Psychological changes</b>		
Depression [68]	Dopamine and serotonin systems, amygdala, cortex	Intact serotonergic system in PET [22] and SPECT [26] imaging; neuronal loss and Lewy pathology in the amygdala [7]

Legenda: DLB= Demenza con corpi di Lewy; DTI= Imaging con tensore di diffusione; fMRI= Risonanza magnetica funzionale; PET= Tomografia ad emissione di positroni; SPECT= Tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; UPDRS= United Parkinson's disease rating scale; VBM= Morfometria basata sui voxel.

## 1.5 Etica della comunicazione della diagnosi

Comunicare la diagnosi a un paziente è uno dei doveri del medico e fa anch'essa parte dell'iter terapeutico di un professionista, che inizia dalla presa in carico del paziente; in questo caso specifico, comunicare al paziente un rischio degenerativo o di malattia neurodegenerativa prodromica, apre la strada a diverse questioni etiche<sup>56</sup>. Mettere il paziente a conoscenza di una malattia prodromica potrebbe modificare significativamente il processo decisionale per il suo futuro (diminuire la motivazione a perseguire sane abitudini di vita, incidere sulle aspettative di autorealizzazione professionale, modificare la pianificazione finanziaria e andare ad intaccare i “desideri” del paziente). Il “vantaggio” di una diagnosi precoce di malattia è quello di portare il paziente ad intraprendere un percorso clinico per trattare in modo efficace e tempestivo la malattia, con la finalità di modificare drasticamente il decorso della malattia. Ad oggi questo ‘vantaggio’ è fortemente ridotto dalla mancanza di una terapia neuroprotettiva per le sinucleinopatie, perciò il beneficio di una tempestiva diagnosi e consulenza è attualmente relativamente modesto nei pazienti con iRBD. Oltre a questo, va considerato l’impatto psicologico e le conseguenze negative che questa informazione può portare sulla vita sociale del paziente. La consulenza prognostica porta una complicanza aggiuntiva perché il paziente con iRBD richiede l’attenzione del medico per un disturbo che nell’immaginario comune è di lieve importanza, giudicato “benigno”, soprattutto quando la sintomatologia RBD è lieve e spesso è una scoperta secondaria durante lo studio del sonno per un altro problema primario, solitamente apnee notturne o insonnia. Dati questi presupposti è ancora poco chiaro se il medico debba o meno mettere a conoscenza il paziente iRBD del possibile rischio di conversione a sinucleinopatia. Secondo il principio di autonomia, il paziente dovrebbe avere la piena conoscenza della propria diagnosi; resta fondamentale che sia il curante a comunicare queste informazioni perché, vista la semplicità con cui è possibile reperire informazioni tramite internet ad oggi, il paziente a cui è stato diagnosticato il disturbo, potrebbe venire a conoscenza dei rischi di sviluppare una malattia

neurodegenerativa, ma non avere le competenze per interpretare le informazioni mediche ed arrivare a considerazioni errate. Se un paziente dovesse venire a conoscenza del rischio, indipendentemente da una precedente comunicazione da parte del curante, la fiducia nel medico potrebbe venire meno, minacciando la qualità del rapporto medico-paziente. Il medico dovrà essere sufficientemente sensibile da comprendere quanto il paziente desideri sapere della propria condizione, ed eventualmente se desideri delegare le decisioni e la conoscenza delle informazioni e dei rischi ai propri figli, al coniuge o ad altri familiari. Il medico ha il dovere di valutare il rapporto tra rischio e beneficio nei confronti del paziente ma, senza una terapia neuroprotettiva, il problema etico resta di difficile soluzione. Una possibile soluzione sarebbe quella di comunicare il rischio di fenocconversione in termini generali, sottolineando l'incertezza sull'evoluzione della specifica malattia, ma dichiarando esplicitamente che sia anche possibile non sviluppare mai gravi deficit in campo motorio o cognitivo.

## **2. Scopo del lavoro**

Il disturbo comportamentale in sonno REM è caratterizzato da comportamenti anomali, spesso violenti, durante il sonno REM. Questi comportamenti sono associati ad una “eccessiva” attività muscolare<sup>5</sup> che viene rilevata durante polisonnografia. Secondo gli attuali criteri internazionali, l’attività muscolare in sonno REM può essere definita tonica o fasica<sup>57</sup>. Inoltre, è stato proposto un terzo parametro, definito “any” che rappresenta qualunque attività muscolare che non sia atonica<sup>50</sup>. Ad oggi l’esatta definizione, l’entità e la quantificazione di questa attività “eccessiva” non è stata definita. Inoltre, non è ancora chiaro quali e quanti muscoli debbano essere utilizzati per quantificare l’attività muscolare in REM. Infine, non sono ancora stati identificati valori di cut-off condivisi da utilizzarsi per definire l’eccessiva attività motoria durante sonno REM.

Scopo del presente lavoro è di identificare il parametro elettromiografico (EMG) riferito al muscolo mentale più accurato nel supportare la diagnosi clinica di RBD, sia in soggetti affetti da iRBD che da PD, e di fornire un preciso cut-off da utilizzarsi nella pratica clinica.

### **3. Materiali e metodi**

#### **3.1. Pazienti**

Sono stati studiati 123 soggetti di cui 57 con RBD idiopatico (iRBD,  $68.5 \pm 8.1$  anni), 21 con malattia di Parkinson (PD) senza RBD (PDnoRBD,  $68.9 \pm 8.9$  anni), 30 PD con RBD (PD+RBD,  $71.6 \pm 6.9$  anni) e 15 controlli sani (CTR  $61.4 \pm 10.2$  anni).

I criteri di inclusione erano la diagnosi di iRBD confermata da video-polisonnografia<sup>5</sup> e la diagnosi di PD<sup>58</sup>, in accordo agli attuali criteri diagnostici internazionali. I pazienti PD erano tutti de novo, quindi di nuova diagnosi, e sono stati esaminati prima di intraprendere terapia dopaminergica.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati:

- La presenza di qualsiasi altra patologia neurologica o psichiatrica clinicamente significativa, come la demenza, l'ictus, il trauma cranico maggiore ed i tumori cerebrali
- Indice apnea-ipopnea (AHI) superiore a 30
- Qualunque modificazione cerebrale individuabile mediante RM o TC cerebrale. Minimi segni di sofferenza vascolare cronica non sono stati considerati come criterio di esclusione
- Una pregressa storia di epilessia, non considerando l'epilessia dell'infanzia.
- La presenza di altra patologia polmonare, gastrointestinale, renale, epatica, endocrina, metabolica o cardiovascolare ritenuta clinicamente significativa.

Tutti i soggetti in esame hanno effettuato una valutazione neuropsicologica per escludere la presenza di demenza. In dettaglio, sono stati effettuati:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) per valutare le capacità cognitive globali
- Beck Depressory Inventory (BDI) per escludere la presenza di depressione

- Stroop test, Trail Making Test B e Wisconsin Card Sorting Test hanno misurato l'attenzione e le funzioni esecutive
- Trail Making Test A e Digit Symbol Test hanno permesso di indagare l'integrazione visuomotoria
- Il Digit span (forward–backward) ha indagato la memoria di lavoro
- Rey Auditory Verbal Learning Test e il Babcock Story test per valutare la memoria verbale
- Corsi span (forward–backward) e la figura di Ray per indagare la memoria visuospatiale
- Le informazioni sul linguaggio sono state indagate tramite la Fluenza fonemica e la Fluenza semantica
- L'abilità visuo-costruttiva è stata valutata con la copia delle figure di Rey, semplici e con elementi di programmazione
- Sono state indagate anche le attività della vita quotidiana (ADL) e strumentali (IADL)

I soggetti affetti da iRBD, per definizione, hanno tutti effettuato una PSG a conferma della presenza di RBD. I soggetti affetti da PD ed i controlli hanno anch'essi effettuato una PSG completa notturna. Le registrazioni polisonnografiche sono state effettuate in assenza di farmaci neurotropi o psicotropi di alcun tipo, incluso antidepressivi e benzodiazepine. La presenza di RBD nei soggetti PD è stata definita secondo i criteri dell'ICSD-3, ovvero mediante:

- Intervista clinica semi-strutturata, effettuata da un medico Neurologo esperto in RBD, per investigare la presenza di storia clinica suggestiva di RBD
- “Mayo Sleep Questionnaire”<sup>59</sup> somministrato al compagno/a di letto. Tale questionario ha dimostrato una sensibilità del 100% per l'RBD<sup>59</sup>

- Presenza di “eccessiva” attività muscolare alla PSG, secondo gli attuali criteri internazionali (cut-off del 30% per l’attività tonica e del 15% per l’attività fasica a carico dell’EMG muscolo mentale<sup>49</sup>).

### 3.2. Polisonnografia

La polisonnografia (PSG) è una metodica multiparametrica che permette di monitorare e registrare il sonno. Oltre al suo utilizzo in applicazioni di ricerca, la polisonnografia ha indicazione clinica per numerosi disturbi, tra cui la diagnosi dei disturbi respiratori legati al sonno, l'identificazione del disturbo da movimenti periodici degli arti in sonno, la conferma diagnostica clinica di RBD ed altre parasonnie e per la narcolessia. Il monitoraggio del sonno con PSG è stato effettuato nel corso di una singola notte in accordo con i criteri internazionali raccomandati dall'AASM<sup>60</sup>:

- Registrazione EEG con montaggio a tre derivazioni, bilaterali: F3, F4, C3, C4, O1 e O2 con montaggio bipolare utilizzando il sistema internazionale "10-20" (Figura 8)

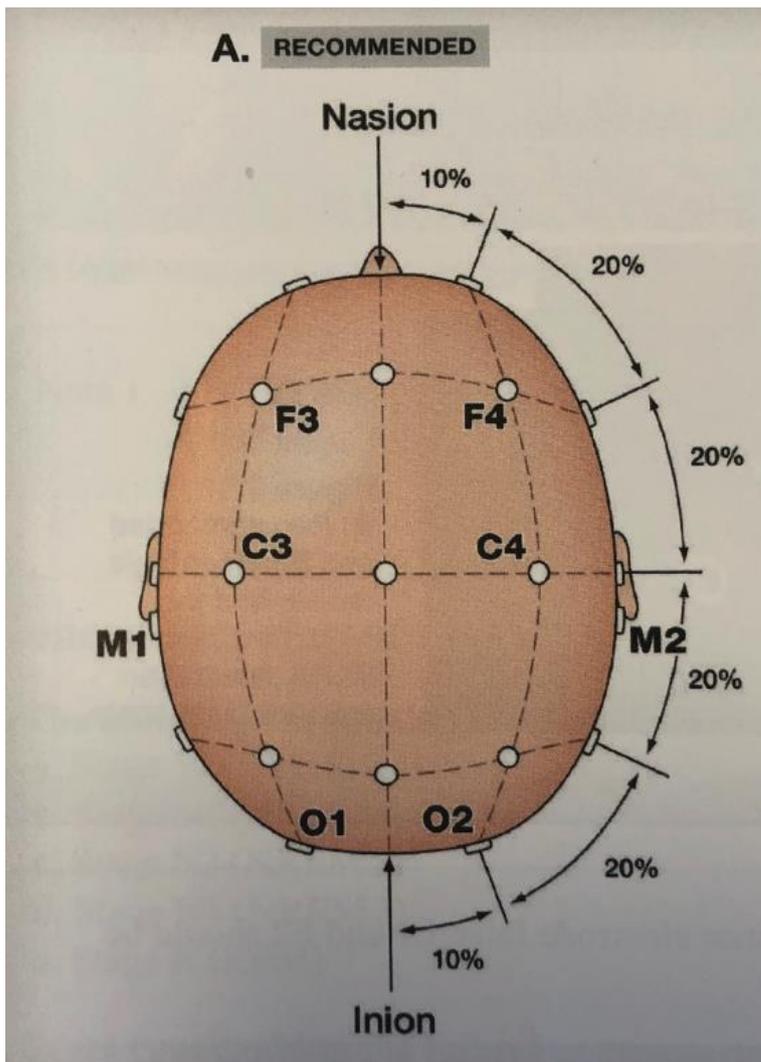


Figura 8: Sistema di montaggio degli elettrodi "10-20" per EEG

- Montaggio di due tracce EOG (elettro-oculogramma), una per ogni occhio, con montaggio monopolare, usando come referenza al mastoide controlaterale (Figura 9).



Figura 9: Posizionamento elettrodi EOG

- Montaggio di traccia EMG (elettromiogramma), con elettrodi posti sul muscolo mentale ('chin') come da Figura 10.

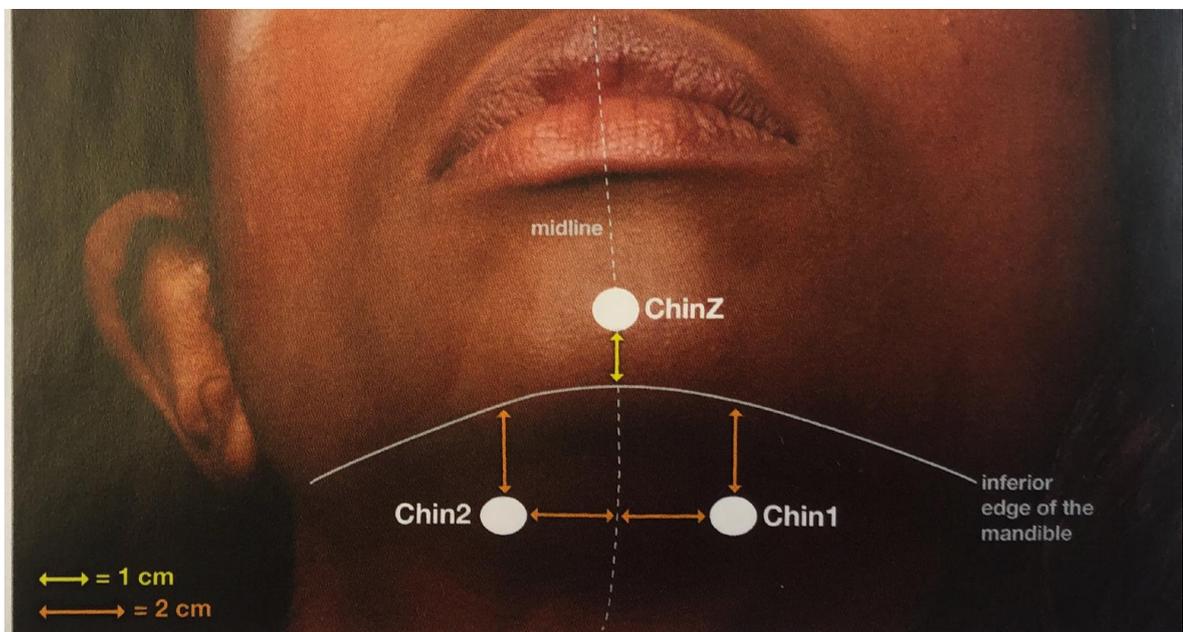


Figura 10: posizionamento elettrodi EMG muscolo mentale

Inoltre, sono stati utilizzate le seguenti derivazioni poligrafiche aggiuntive:

- Due EMG sui muscoli tibiale anteriore destro e sinistro
- Due fasce, una toracica ed una addominale, per la valutazione delle rispettive escursioni respiratorie
- Una cannula per la registrazione del flusso oro-nasale e per la valutazione delle eventuali ipo/apnee durante il sonno (vanno sempre correlate alle escursioni toraciche e addominali). Le apnee possono compromettere la qualità e la durata del sonno
- Un pulsossimetro per la valutazione dell'ossigenazione periferica e il monitoraggio delle sue eventuali variazioni durante le ipo/apnee (la desaturazione di O<sub>2</sub> è un sintomo aggravante)
- Una singola derivazione ECG per l'attività cardiaca basale

Per il monitoraggio delle varie derivazioni, sono stati applicati i seguenti parametri di acquisizione:

- Per le derivazioni EMG sono state utilizzate una frequenza di campionamento a 256 Hz, un filtro passa-basso a 100 Hz e uno passa-alto a 10 Hz
- Per le derivazioni EEG e EOG sono state utilizzate una frequenza di campionamento a 256 Hz, un filtro passa basso a 35 Hz e un filtro passa alto a 0.3 Hz
- Per le fasce addominali sono state utilizzate una frequenza di campionamento a 128 Hz, un filtro passa basso a 15 Hz e un filtro passa alto a 0.3 Hz
- Per il montaggio ECG sono state utilizzate una frequenza di campionamento a 128 Hz, un filtro passa basso a 70 Hz e un filtro passa alto a 0.3 Hz

Tutti i filtri applicati sono stati selezionanti in accordo con le linee guida AASM<sup>60</sup>.

La quantificazione dell'attività muscolare tonica e/o fasica durante la fase REM è stata eseguita manualmente usando epoche di 30 secondi e in accordo con Frauscher et al<sup>61</sup>.

In dettaglio, sono stati analizzati i seguenti sei parametri EMG:

- “Tonic only” per qualsiasi attività di tipo tonico
- “Phasic only” per qualsiasi attività di tipo fasico
- “Both” per attività tonica e fasica simultaneamente
- “Tonic” per attività “tonic only” più “both”
- “Phasic” per attività “phasic only” più “both”
- “Any” per qualsiasi epoca non atonica

#### **4. Analisi statistica**

È stata effettuata una prima analisi descrittiva per confrontare i principali parametri clinici, demografici e polisonnografici tra i quattro gruppi di studio. Le variabili continue sono state confrontate tra i gruppi mediante analisi univariata della varianza (ANOVA), utilizzando analisi post-hoc di Bonferroni.

Per verificare la capacità di ciascuno dei sei parametri di RWA di differenziare i soggetti senza RBD (CTR e PDnoRBD) rispetto ai soggetti con RBD (iRBD e PD+RBD), è stata effettuata un'analisi receiver operating characteristic (ROC). Successivamente, le curve ROC dei sei parametri di RWA sono state confrontate tra di loro per investigare se ci fosse uno, o più parametri, significativamente superiore agli altri nel differenziare i soggetti con RBD da quelli senza. Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software STATA 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

## 5. Risultati

I principali dati clinici, demografici e polisomnografici sono riassunti in Tabella 3. Da questa analisi si evince che i due parametri con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi erano l'età e l'AHI. Gli altri parametri del sonno sono stati ritenuti non clinicamente significativi.

Tabella 3: Principali parametri clinici, demografici e polisomnografici nei pazienti affetti da RBD idiopatico (iRBD), PD con RBD (PD+RBD), PD senza RBD (PDnoRBD) e controlli sani (CTR). I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard.

	CTR (n=15)	PDnoRBD (n=21)	iRBD (n=57)	PD+RBD (n=30)	Livello di Significatività P value	Confronto post-hoc
<b>Età (anni)</b>	61.4 $\pm$ 10.2	68.9 $\pm$ 8.9	68.5 $\pm$ 8.1	71.6 $\pm$ 6.9	0.0023	CTR<PDnoRBD CTR<iRBD CTR<PD+iRBD
<b>TBT (min)</b>	490.5 $\pm$ 23.4	496.9 $\pm$ 100.	528.2 $\pm$ 79.0	516.2 $\pm$ 81.2	N.S.	
<b>TSP (min)</b>	461 $\pm$ 35.9	456.5 $\pm$ 100.0	471.1 $\pm$ 93.3	483.5 $\pm$ 84.0	N.S.	
<b>TST (min)</b>	369.3 $\pm$ 72.3	385.5 $\pm$ 92.	358.3 $\pm$ 80.1	393.1 $\pm$ 91.9	N.S.	
<b>SE (%)</b>	75.5 $\pm$ 13.3	78.1 $\pm$ 13.3	68.2 $\pm$ 14.7	75.8 $\pm$ 12.	0.0115	iRBD<PDnoRBD
<b>N1 (%)</b>	11.0 $\pm$ 4.2	11.0 $\pm$ 4.1	14.7 $\pm$ 7.0	11.3 $\pm$ 5.4	0.0132	PD+iRBD<iRBD
<b>N2 (%)</b>	42.9 $\pm$ 9.4	48.9 $\pm$ 12.5	44.9 $\pm$ 9.5	55.5 $\pm$ 10.0	0.0001	CTR<PD+iRBD PDnoRBD<PD+iRBD
<b>N3 (%)</b>	29.9 $\pm$ 8.7	25.2 $\pm$ 11.0	25.3 $\pm$ 8.9	20.8 $\pm$ 10.3	0.0258	PD+iRBD<CTR
<b>REM Totale (%)</b>	15.9 $\pm$ 5.7	14.9 $\pm$ 6.9	15.1 $\pm$ 7.8	12.4 $\pm$ 7.1	N.S.	
<b>WASO (min)</b>	89.9 $\pm$ 49.4	70.6 $\pm$ 41.8	109.2 $\pm$ 63.2	89.6 $\pm$ 65.7	N.S.	
<b>SL (min)</b>	15.4 $\pm$ 13.5	38.0 $\pm$ 100.7	36.1 $\pm$ 42.5	24.3 $\pm$ 26.9	N.S.	
<b>AHI</b>	3.1 $\pm$ 3.2	6.0 $\pm$ 5.8	5.6 $\pm$ 7.7	9.2 $\pm$ 8.5	0.0472	CTR<PD+iRBD
<b>ODI</b>	3.4 $\pm$ 3.6	7.6 $\pm$ 8.6	5.3 $\pm$ 8.6	7.7 $\pm$ 7.9	N.S.	
<b>PLMI</b>	7.7 $\pm$ 8.8	10.7 $\pm$ 8.8	30.9 $\pm$ 47.9	20.0 $\pm$ 24.9	N.S.	

Legenda: AHI (indice di apnea/ipopnea). Awakenings (numero dei risvegli durante il sonno), n (numero), N.S. (non significativo), ODI (oxygen desaturation index), PLMI (Periodic leg movement index), SE (Sleep efficiency), SL (Sleep latency), TBT (total bed time), TSP (total sleep period, non tiene conto del tempo dei risvegli), TST (total sleep time, tempo effettivo passato a dormire tenendo conto dei risvegli), WASO (wake after sleep onset, definito come differenza tra TSP e TST).

Nella Tabella 4 sono riportati i parametri utilizzati per quantificare la RWA, con le rispettive percentuali rispetto al totale del tempo in cui il paziente è stato in sonno REM.

Tabella 4: parametri di quantificazione della RWA nei pazienti affetti da RBD idiopatico (iRBD), PD con RBD (PD+RBD), PD senza RBD (PDnoRBD) e controlli sani (CTR). I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard.

	CTR (n=15)	PDnoRBD (n=21)	iRBD (n=57)	PD+RBD (n=30)	Livello di Significatività P value	Confronto post-hoc
<b>Phasic REM (%)</b>	5.7 $\pm$ 4.4	5.9 $\pm$ 6.4	46.1 $\pm$ 23.8	33.6 $\pm$ 19.3	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD
<b>Tonic REM (%)</b>	1.4 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 11.1	37.6 $\pm$ 24.2	42.6 $\pm$ 30.3	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD
<b>Any REM (%)</b>	6.3 $\pm$ 5.1	10.7 $\pm$ 13.9	58.8 $\pm$ 24.2	57.1 $\pm$ 25.6	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD
<b>Phasic only REM (%)</b>	4.9 $\pm$ 3.7	4.6 $\pm$ 4.4	21.1 $\pm$ 15.3	15.6 $\pm$ 13.5	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD
<b>Tonic only REM (%)</b>	0.6 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 8.7	12.6 $\pm$ 13.9	23.5 $\pm$ 21.9	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD
<b>Both REM (%)</b>	0.8 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 2.6	25.0 $\pm$ 18.1	18.1 $\pm$ 16.6	0.0001	CTR<iRBD PDnoRBD<iRBD CTR<PD+RBD PDnoRBD<PD+RBD

Legenda: Any REM (qualsiasi epoca non atonica), Both REM (epoca con attività tonica e fasica simultaneamente), Phasic only REM (epoca con attività solo fasica). Phasic REM (epoca con attività "phasic only" più "both"), Tonic only REM (epoca con solo attività tonica), Tonic REM (epoca con attività "tonic only" più "both").

Osservando i dati di quantificazione della RWA (Tabella 4) si evince che i parametri in esame sono tutti significativamente diversi tra i gruppi. All'analisi post-hoc di Bonferroni, si nota come i gruppi CTR e PDnoRBD non hanno differenze statisticamente significative tra di loro, e possono essere considerati come unico gruppo (Soggetti senza RBD). Analogamente, i gruppi iRBD e PD+RBD non mostrano differenza statisticamente

significativa tra di loro e sono quindi raggruppabili in un unico gruppo (Soggetti con RBD).

Pertanto, è stato eseguito un nuovo confronto tra questi due nuovi gruppi (Tabella 5).

*Tabella 5: parametri RWA nei soggetti con RBD (iRBD e PD+RBD) in confronto con soggetti senza RBD (CTR e PDnoRBD).*

	<b>Soggetti senza RBD (n=36)</b>	<b>Soggetti con RBD (n=87)</b>	<b>P value</b>
Phasic REM	5.9±5.6	41.8±23.0	0.0001
Tonic REM	4.1 ±8.8	38.9±26.3	0.0001
Any REM	8.9±11.2	58.2±24.5	0.0001
Phasic only REM	4.7±4.1	19.2±14.9	0.0001
Tonic only REM	2.9±6.9	16.4±17.7	0.0001
Both REM	1.1±2.1	22.6±17.8	0.0001

*Legenda: Any REM (qualsiasi epoca non atonica), Both REM (epoca con attività tonica e fasica simultaneamente), Phasic only REM (epoca con attività solo fasica). Phasic REM (epoca con attività "phasic only" più "both"), Tonic only REM (epoca con solo attività tonica), Tonic REM (epoca con attività "tonic only" più "both").*

L'analisi delle curve ROC, effettuate tra i soggetti con RBD rispetto ai soggetti senza RBD sono mostrate in Figura 11 e sono riassunte in Tabella 6, dove sono anche riportati i confronti statistici tra le diverse AUC, rispetto all'Any REM (parametro con AUC maggiore) ed i valori di cut-off individuali per ciascun parametro. Si può osservare come i due parametri migliori siano risultati Any REM (AUC 0.9674) e Phasic REM (AUC 0.9440). Inoltre, tra questi due non vi è differenza statisticamente significativa.

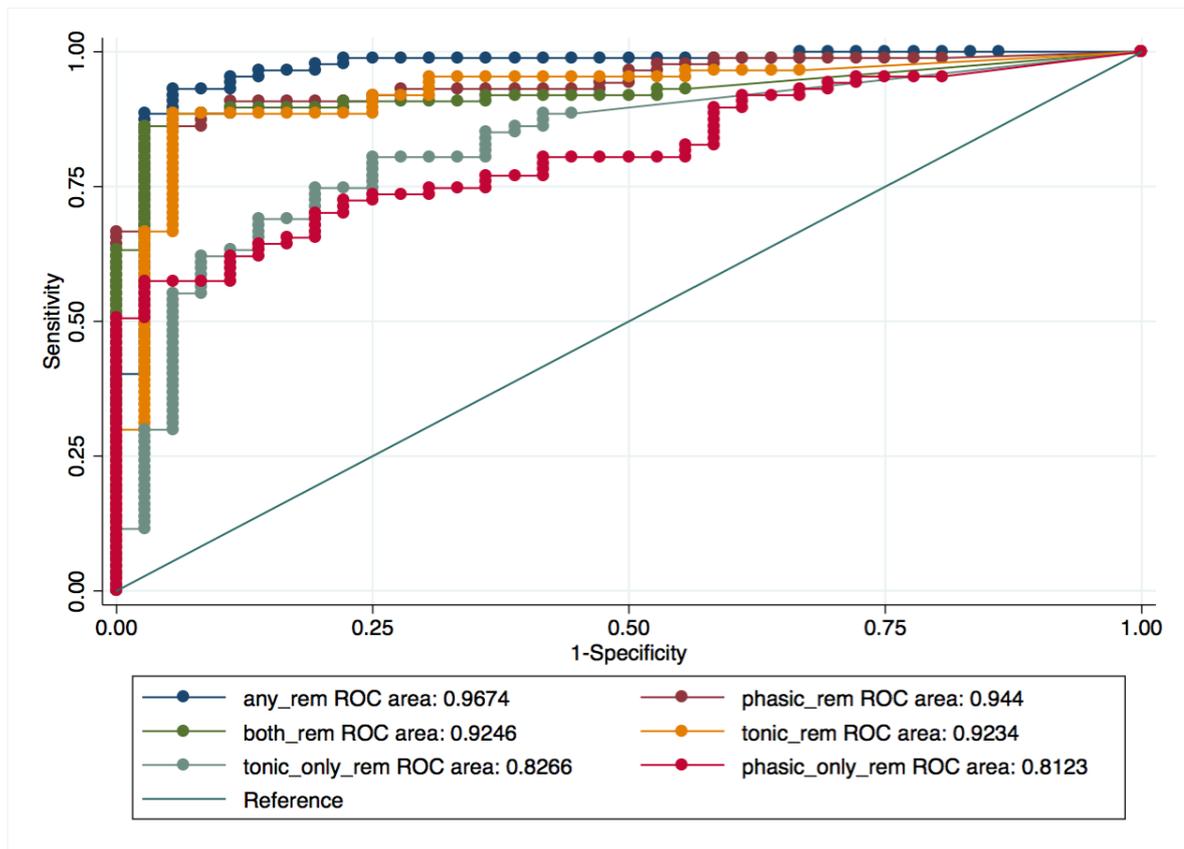


Figura 11: distribuzione dei dati su curve ROC, con le rispettive aree sotto la curva (AUC)

Tabella 6: analisi ROC dei parametri RWA. Confronto tra soggetti con RBD (iRBD e PD+RBD) e soggetti senza RBD (CTR e PDnoRBD)

	AUC	Errore Standard	Intervallo Confidenza 95%		AUC vs Any REM	Cut-off ottimale
Any REM	0.9674	0.0186	0.93090	1.00000	n.a.	18.1
Phasic REM	0.9440	0.0197	0.90541	0.98252	0.1787	13.5
Both REM	0.9246	0.0242	0.87731	0.97199	0.0395	3.6
Tonic REM	0.9234	0.0272	0.87002	0.97672	0.0058	9.5
Tonic only REM	0.8266	0.0398	0.74854	0.90471	0.0001	2.5
Phasic only REM	0.8123	0.0376	0.73861	0.88591	0.0001	11.8

Legenda: Any REM (qualsiasi epoca non atonica), Both REM (epoca con attività tonica e fasica simultaneamente), Phasic only REM (epoca con attività solo fasica). Phasic REM (epoca con attività "phasic only" più "both"), Tonic only REM (epoca con solo attività tonica), Tonic REM (epoca con attività "tonic only" più "both"). AUC (area sotto la curva).

Considerando che fra Any REM e Phasic REM non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, è stata effettuata una regressione logistica post-hoc, utilizzando la diagnosi di RBD come variabile dipendente e come variabili indipendenti il Phasic REM e l'any REM, correggendo per età e AHI (indice di apnea/ipopnea). L'unico parametro che

è risultato statisticamente significativo è stato l'Any REM, con un cut-off del 18%. La Figura 12 mostra la distribuzione dei valori di Any REM nei due gruppi di studio.

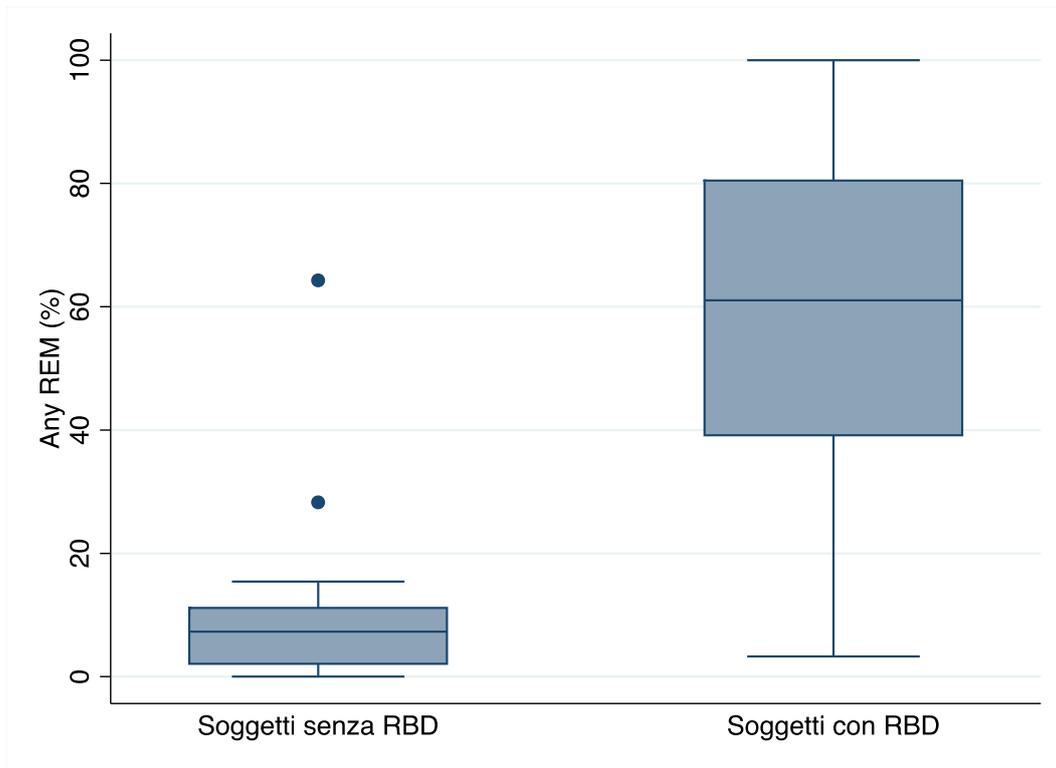


Figura 12: Box plot dei valori di Any REM, nei soggetti senza RBD (CTR e PDnoRBD) e nei soggetti con RBD (iRBD e PD+RBD).

## 6. Discussione

Nel presente studio, sono stati studiati sei diversi parametri per la quantificazione visiva della RWA in un gruppo naturalistico di soggetti affetti da RBD, sia nella sua forma idiopatica, sia in associazione con il PD. Il singolo parametro risultato più accurato nel diagnosticare l'RBD è stato il cosiddetto 'any' REM, ovvero una qualunque epoca di 30 secondi non atonica, misurata a livello della traccia EMG del muscolo mentale, con un cut-off del 18%. È importante sottolineare che tale parametro è risultato indipendente dall'età e dalla presenza di apnee e/o ipopnee.

Diversi studi in letteratura hanno studiato i parametri di quantificazione della RWA da utilizzare per la diagnosi di RBD, tuttavia non si era ancora giunti ad un risultato univoco e condiviso. Il primo metodo di quantificazione visiva della RWA è stato messo a punto dal gruppo di Montreal nel 1992<sup>62</sup>, pertanto pochi anni dopo la prima descrizione formale dell'RBD che risale al 1986<sup>2</sup>. Secondo questo metodo di quantificazione, venivano identificati due tipi di attività muscolare a carico del muscolo mentale, e cioè l'attività tonica e l'attività fasica. Questo primo metodo era stato descritto utilizzando epoche da 20 secondi, in accordo ai criteri di scoring del sonno del tempo<sup>63</sup>. Successivamente, tale metodo di quantificazione è stato revisionato, definendo meglio le caratteristiche di durata ed ampiezza dell'attivazione muscolare e proponendo un cut-off del 30% per l'attività tonica e del 15% per l'attività fasica, sempre utilizzando il solo muscolo mentale<sup>49</sup>. Entrambi questi parametri hanno dimostrato un'accuratezza di circa l'80% nella diagnosi di RBD, in soggetti con RBD idiopatico<sup>49</sup>.

Alcuni anni dopo, il gruppo Innsbruck-Barcellona (SINBAR) si è interrogato circa la possibilità di utilizzare anche altri muscoli, oltre al muscolo mentale, per la quantificazione della RWA. È stato pertanto condotto uno studio quantificando la RWA fasica, non solo nel muscolo mentale, ma anche in altri 12 muscoli<sup>51</sup>. Successivamente, il gruppo SINBAR ha proposto l'utilizzo di un terzo parametro oltre all'attività fasica e tonica, definito 'any', e

cioè qualunque epoca che non fosse atonica<sup>51</sup>. In questo studio, è stato proposto che la combinazione dell'attività EMG 'any' a carico del muscolo mentale, insieme all'attività fasica a carico del muscolo flessore superficiale delle dita, utilizzando mini-epoche da 3 secondi, fosse la quantificazione migliore per la diagnosi di RBD, con un cut-off del 32%<sup>51</sup>. Successivamente, lo stesso gruppo ha suggerito che tale combinazione determinerebbe un aumento nella specificità diagnostica, rispetto al muscolo mentale da solo, per la diagnosi di RBD in soggetti con iRBD che hanno successivamente sviluppato una malattia neurodegenerativa conclamata<sup>53</sup>. Sebbene questi studi abbiano gettato le basi per una accurata e riproducibile quantificazione della RWA, possibilmente applicabile nella pratica clinica, ci sono alcune questioni metodologiche da discutere. In primis, non è stata fatta un'adeguata analisi statistica per valutare l'effettiva superiorità in termini di accuratezza diagnostica della combinazione proposta dal gruppo SINBAR rispetto al mentale da solo, ma solo sulla specificità. In secondo luogo, sono stati utilizzati dei cut-off fissi, già predefiniti, piuttosto che studiare nuovamente quali potessero essere i cut-off migliori. Terzo, è stato studiato un campione limitato di soggetti (49 pazienti nello studio più recente del 2017 e 30 pazienti nel primo studio del 2012). Infine, tali dati non sono mai stati confermati in campioni indipendenti.

Nel presente studio, è stato studiato un grande numero di pazienti con RBD (87 pazienti), sia nella forma idiopatica che associato a PD. È stata effettuata una accurata analisi statistica per definire il parametro di RWA più accurato, ed i risultati ottenuti suggeriscono che l'attività 'any', a carico del muscolo mentale, con un cut-off del 18% sia il parametro significativamente migliore per la diagnosi di RBD, con una AUC pari a 0.97. Questo risultato è in linea con quanto riportato in letteratura, in particolare supportando l'ipotesi che non si debba necessariamente fare differenza tra attività tonica ed attività fasica per effettuare la diagnosi di RBD, bensì è sufficiente quantificare le epoche di sonno REM da 30 secondi che non siano atoniche. Inoltre, tale dato è immediatamente traslabile nella pratica clinica.

Infatti, effettuare una stadiazione dicotomica delle epoche di sonno REM in atoniche o ‘any’ RWA è pratico, immediato e veloce. Contrariamente, dover stadiare l’attività fasica in mini-epoche da 3 secondi richiede molto più tempo e, sebbene possa essere di utilità in ambito di ricerca, non è pratico per l’attività clinica dove spesso il tempo a disposizione per la stadiazione del sonno è limitato.

I pazienti analizzati nel presente studio sono da considerarsi ‘naturalistici’ in quanto l’unico criterio di esclusione, eccetto altre significative malattie neurologiche, psichiatriche o internistiche, è stato la presenza di un disturbo da apnee ostruttive in sonno (OSAS) di grado severo. È stata operata questa scelta perché tali pazienti mostrano generalmente una tale destrutturazione del sonno, incluso il sonno REM, da non rendere affidabile la quantificazione della RWA<sup>64</sup>. Tuttavia, un’OSAS di grado lieve-moderato è frequente nei soggetti con RBD, ma si ritiene che non influenzi significativamente la quantificazione della RWA, a patto di tenere accuratamente in considerazione i possibili artefatti derivanti dal russamento e dagli episodi respiratori sonno-relati<sup>53</sup>, come è stato fatto nel presente studio. Inoltre, per confermare tale considerazione, nel presente studio l’indice apnea/ipopnea (AHI) è stato comunque utilizzato come variabile confondente nelle analisi statistiche e non è risultato statisticamente significativo nel modello multivariato di regressione logistica.

Questo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, si tratta di uno studio singolo centro, pertanto i risultati presentati devono essere confermati in campioni indipendenti di soggetti. Inoltre, il campione di soggetti analizzati, seppur nettamente più numeroso degli attuali studi disponibili in letteratura, è ancora limitato. Per superare tali limiti, è attualmente in corso uno studio multicentrico italiano, sponsorizzato dall’associazione Italiana medicina del sonno e coordinato dal centro di sonno di Genova.

## **7. Conclusioni**

In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono che il parametro più accurato per effettuare la diagnosi polisonnografica di RBD, sia nella sua forma isolata che associato a PD, sia l'any RWA, quantificato in epoche da 30 secondi, utilizzando il muscolo mentale, e con un cut-off del 18%, indipendentemente dall'età e dell'indice apnea/ipopnea (in soggetti con  $AHI < 30$ ).

## 8. Bibliografia

1. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev.* 2009;13(6):385-401. doi:10.1016/j.smrv.2008.11.003
2. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. 1986 [classical article]. *Sleep.* 2002;25(2):293-308.
3. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012;27(6):677-689. doi:10.1002/mds.24957. Published online 2012.
4. Eric R. Kandel, James H. Schwartz TMJ. *Principi Di Neuroscienze.* 3rd ed. Casa Editrice Ambrosiana; 2003. Published online 2003.
5. American Academy of Sleep Medicine. *American Academy of Sleep Medicine. AASM. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.; 2014.; 2014.*
6. Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):469-482. doi:10.1016/S1474-4422(13)70054-1
7. Schenck CH MM. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002;25(2):120-138. Published online 2002.
8. Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidailhet M AI. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72(6):551. doi:10.1212/01.wnl.0000341936.78678.3a. Published online 2009.
9. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Seaba P YT. Violent Sleep-Related Behavior Leading to Subdural Hemorrhage. *JAMA Neurol.* 1995;52(3):318-321. doi:10.1001/archneur.1995.00540270114028. Published online 1995.
10. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ SG. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51(2):526. doi:10.1212/WNL.51.2.526. Published online 1998.
11. Olson EJ, Boeve BF SM. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000;123(2):331-339. doi:10.1093/brain/123.2.331. Published online 2000.
12. McCarter SJ, St. Louis EK, Boeve BF, Sandness DJ SM. Greatest rapid eye movement sleep atonia loss in men and older age. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(9):733-738. doi:10.1002/acn3.93. Published online 2014.
13. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Han JW, Kim TH KK. REM Sleep Behavior Disorder in the Korean Elderly Population: Prevalence and Clinical Characteristics. *Sleep.* 2013;36(8):1147-1152. doi:10.5665/sleep.2874. Published online 2013.
14. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the gene. Published online 2017.
15. Pujol M, Pujol J, Alonso T et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med.* 2017;40:116-121. doi:10.1016/j.sleep.2017.07.021. Published online 2017.

16. Postuma RB, Iranzo A, Hu M et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. doi:10.1093/brain/awz030. Published online 2019.
17. Bauckneht M, Chincarini A, De Carli F et al. Presynaptic dopaminergic neuroimaging in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;41:266-274. doi:10.1016/j.smrv.2018.04.001. Published online 2018.
18. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J MJ. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300. Published online 2009.
19. Schenck CH, Boeve BF MM. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a. *Sleep Med*. 2013;14(8):744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009. Published online 2013.
20. St Louis EK, McCarter SJ, Boeve BF et al. Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology*. 2014;83(20):1871-1873. doi:10.1212/WNL.0000000000000978. Published online 2014.
21. Postuma RB, Gagnon J-F, Tuineaig M et al. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*. 2013;36(11):1579-1585. doi:10.5665/sleep.3102. Published online 2013.
22. Teman PT, Tippmann-Peikert M, Silber MH, Slocumb NL AR. Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med*. 2009;10(1):60-65. doi:10.1016/j.sleep.2007.11.019. Published online 2009.
23. Katie L Hancock, Erik K St Louis, Stuart J McCarter, David J Sandness, Suresh Kotagal, Robin Lloyd BFB. Quantitative analyses of REM sleep without atonia in children and adolescents with REM sleep behavior disorder. *Minn Med*. 97(5).
24. McCarter SJ, St Louis EK, Sandness DJ et al. Antidepressants Increase REM Sleep Muscle Tone in Patients with and without REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2015;38(6):907-917. doi:10.5665/sleep.4738. Published online 2015.
25. Frauscher B, Jennum P, Ju Y-ES et al. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2014;82(12):1076-1079. doi:10.1212/WNL.0000000000000247. Published online 2014.
26. St Louis EK BB. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:15-54. doi:10.1111/j.17.
27. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013;14(8):754-762. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.015. Published online 2013.
28. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(1):40-45. doi:10.1212/01.wnl.0000073619.94467.b0. Published online 2003.
29. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA PJ. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2001;16(4):622-630. Published online 2001.

30. St Louis EK BB. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1723-1736. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.007. Published online 2017.
31. Postuma RB, Iranzo A, Hogl B et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol.* 2015;77(5):830-839. doi:10.1002/ana.24385. Published online 2015.
32. Barber TR, Lawton M, Rolinski M et al. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2017;40(8):zsx071. doi:10.1093/sleep/zsx071. Published online 2017.
33. Jiang H, Huang J, Shen Y et al. RBD and Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2017;54(4):2997-3006. doi:10.1007/s12035-016-9831-4. Published online 2017.
34. Iber. C. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* American Academy of Sleep Medicine; 2007. Published online 2007.
35. JM. S. The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. *Nat Neurosci.* 2006;9(6):721-722. doi:10.1038/nn0606-721. Published online 2006.
36. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 1995;45(4):709. doi:10.1212/WNL.45.4.709. Published online 1995.
37. Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD, Anderson ML MM. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. *Biol Psychiatry.* 1996;40(5):422-425. doi:10.1016/0006-3223(96)00070-4. Published online 1996.
38. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia. *Neurology.* 1998;51(2):363. doi:10.1212/WNL.51.2.363. Published online 1998.
39. Peever J, Luppi P-H MJ. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* 2014;37(5):279-288. doi:10.1016/j.tins.2014.02.009. Published online 2014.
40. Alexander GE, Crutcher MD DM. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990;85:119-146. Published online 1990.
41. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain.* 2007;130(2):450-456. doi:10.1093/brain/awl363. Published online 2007.
42. Bitterlich M, Mayer G, Ritt P, Kuwert T SH. Ictal SPECT in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain.* 2015;138(5):1263-1270. doi:10.1093/brain/awv042. Published online 2015.
43. Maquet P, Péters J-M, Aerts J et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 1996;383:163-166. doi:10.1038/383163a0. Published online 1996.
44. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Ed.*; 2005.
45. Guilleminault C, Leger D, Philip P OM. *Nocturnal Wandering and Violence: Review of a Sleep Clinic Population.*; 1998.
46. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28(2):203-206. doi:10.1093/sleep/28.2.203
47. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65(2):247-252.

doi:10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0

48. Consens FB; Chervin RD; Koeppe RA et Al. Validation of a Polysomnographic Score for REM Sleep Behavior Disorder. *SLEEP* 2005;28(8):993-997.” *Sleep* (New York, N.Y.) 28.8 (2005): 920–921. 2005;28(8): 993.
49. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. 2010;25(13): 20.
50. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35(6):835-847. doi:10.5665/sleep.1886
51. Frauscher B, Iranzo A, Högl B et al. . S (Sleep IB group). Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2008; 31(5): 724–731. Published online 2008.
52. Ferri R, Cosentino FI, Pizza F, Aricò D PG. The timing between REM sleep behavior disorder and Parkinson’s disease. *Sleep Breath*. 2014; 18(2): 319–323. Published online 2014.
53. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, et al. Diagnostic Value of Isolated Mentalis Versus Mentalis Plus Upper Limb Electromyography in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Patients Eventually Developing a Neurodegenerative Syndrome. *Sleep*. 2017;40(4). doi:10.1093/sleep/zsx025
54. Bombois S, Derambure P, Pasquier F MC. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(3):212-217. doi:10.1007/s12603-010-0052-7. Published online 2010.
55. Arnaldi D, Antelmi E, St. Louis EK, Postuma RB AI. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep Med Rev*. 2017;36:82-95. doi:10.1016/j.smrv.2016.11.002. Published online 2017.
56. Li SX, Wing YK, Lam SP, et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med*. 2010;11(1):43-48. doi:10.1016/j.sleep.2009.06.008
57. Berry RB, Albertario CL, Harding SM et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018. Published online 2018.
58. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH DG. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316. Published online 2015.
59. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*. 2011;12(5):445-453. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.009. Published online 2011.
60. Berry Richard B., Brooks Rita, Gamaldo Charlene et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 13(05):665-666. doi:10.5664/jcsm.6576. Published online 2017.
61. Frauscher B, Gabelia D, Mitterling T et al. Motor events during healthy sleep: a quantitative polysomnographic study. *Sleep*. 2014;37(4):763-773, 773A-773B. doi:10.5665/sleep.3586. Published online 2014.
62. Lapierre O MJ. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4. Published online 1992.
63. Rechtschaffen A, Kales A, editors. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute U of C. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in

human subjects. Published online 1968.

64. McCarter SJ, St Louis EK, Sandness DJ, Duwell EJ, Timm PC, Boeve BF SM. Diagnostic REM sleep muscle activity thresholds in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017 May;33:23-29. doi: 10.1016/j.sleep.2016.03.013. Epub 2016 May 11. PMID: 28449901; PMCID: PMC5. Published online 2017.

## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare il mio relatore, il Professore Dario Arnaldi, che mi ha permesso di partecipare al suo lavoro e mi ha mostrato cosa significhi fare ricerca scientifica, spostando il mio orizzonte di conoscenze su un nuovo livello. Grazie anche a Laura, Francesco e al Dottor Pietro Mattioli, per la loro pazienza, la loro competenza e per tutto il tempo che mi hanno dedicato, giorno e notte.